

Strategia leczenia ANN w obliczu zagrożeń współczesnego świata

Treatment strategy of allergic rhinitis in the face of modern world threats

Piotr Rapiejko¹, Dariusz Jurkiewicz¹, Wioletta Pietruszewska², Beata Zielnik-Jurkiewicz³, Jarosław Woron^{4,5}, Agnieszka Lipiec⁶

¹Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej z Kliniką Oddziałem Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej. Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. D. Jurkiewicz

²Klinika Otolaryngologii Laryngologii Onkologicznej. I Katedra Otolaryngologii. Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. W. Pietruszewska

³Oddział Otolaryngologiczny, Szpital Dziecięcy im. prof. dr J. Bogdanowicza w Warszawie, Kierownik Oddziału: Prof. dr hab. n. med. B. Zielnik-Jurkiewicz

⁴Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków, kierownik Katedry Prof. dr hab. R. Korbut

⁵Szpital Uniwersytecki w Krakowie

⁶Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Kierownik Zakładu: Prof. dr hab. n. med. B. Samoliński

Article history: Received: 15.02.2018 Accepted: 28.03.2018 Published: 30.04.2018

STRESZCZENIE: Alergiczny nieżyt nosa (ANN) jest najczęstszą postacią alergii, która dotyczy – jak wykazały badania epidemiologiczne – prawie 25% populacji. ANN wpływa znacząco na jakość życia chorego, a im cięższa postać choroby, tym większe ryzyko rozwoju astmy oskrzelowej. Jednym z czynników wpływających na nasilenie objawów i stopień ich kontroli jest zanieczyszczenie powietrza. U niektórych chorych, mimo właściwego leczenia, obserwuje się utrzymywanie lub tylko częściowe ustąpienie dolegliwości (niekontrolowany alergiczny nieżyt nosa). Może prowadzić to do nasilenia chorób towarzyszących – zapalenia zatok przynosowych, zapalenia ucha środkowego i astmy – zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Postępowanie w alergicznym niezycie nosa, zgodnie ze standardami, polega na: edukacji chorego, eliminacji z otoczenia alergenów i czynników nasilających przebieg choroby, dobraniu właściwej farmakoterapii oraz swoistej immunoterapii alergenowej. Na wybór stosowanego leku przeciwhistaminowego wpływa wiele czynników, m.in. możliwość bezpiecznego zwiększenia jego dawki.

SŁOWA KLUCZOWE: alergiczny nieżyt nosa, zanieczyszczenia powietrza, leczenie, niekontrolowany alergiczny nieżyt nosa, leki przeciwhistaminowe, zwiększenie dawki leku, feksofenadyna

ABSTRACT: Allergic rhinitis (AR) is the most common form of allergy, which – as epidemiological research has shown – applies to nearly 25% of the population. AR significantly affects the quality of life of the patient, and the more severe the disease, the greater the risk of developing bronchial asthma. One of the factors affecting the severity of symptoms and the degree of their control is air pollution. In some patients, despite proper treatment, persistence or only partial remission of symptoms (uncontrolled allergic rhinitis) is observed. This can lead to an increase in comorbidities – inflammation of the paranasal sinuses, otitis media and asthma – both in children and in adults. The treatment of allergic rhinitis, in accordance with the standards, consists in: education of the patient, elimination of the allergen from the environment and factors intensifying the course of the disease, selection of proper pharmacotherapy and specific allergen immunotherapy. Many factors influence the selection of the antihistamine used, e.g., the opportunity of safe increase of the dosage.

KEYWORDS: allergic rhinitis, air pollution, treatment, uncontrolled allergic rhinitis, antihistamines, dose escalation, fexofenadine

ALERGICZNY NIEŻYT NOSA – EPIDEMIOLOGIA I SYMPTOMATOLOGIA

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) to zespół objawów klinicznych wywołanych IgE-zależną reakcją zapalną błony śluzowej nosa na alergen. Choroba ta występuje u około 17–29 % populacji europejskiej, a wyniki niektórych badań potwierdzają występowanie ANN jako najczęstszej choroby atopowej w krajach rozwiniętych (u 40% u dzieci oraz u 30% dorosłych) [1, 2]. Ostatnie polskie badanie populacyjne ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) wykazało, że zapalenie błony śluzowej nosa zgłaszało ponad 35% mieszkańców wielkich miast, a objawy ANN zauważało 21% młodych dorosłych, około 25% młodzieży i 24% dzieci. W populacji wiejskiej odsetek ten był niższy i wyniósł 16% [3]. Nieżyty nosa znacząco zwiększają ryzyko wystąpienia astmy. Współwystępowanie nieżytów nosa padało aż 73,6% osób chorych na astmę oskrzelową [3]. Rochat i wsp. [4] potwierdzili, że wystąpienie alergicznego nieżytu nosa do 5. roku życia zwiększało prawie 4-krotnie prawdopodobieństwo wystąpienia astmy oskrzelowej po 13. roku życia (OR = 3,82; p < 0,01). Dla lekarza praktyka niezwykle ważny jest fakt, iż objawy ANN negatywnie wpływają na jakość życia chorych [5, 6].

Alergiczny nieżyt nosa jest chorobą zapalną błony śluzowej nosa i charakteryzuje się obecnością co najmniej jednego z objawów: niedrożności nosa; kichania; świądu nosa i wycieku z nosa. Objawy, które trwają krócej niż 4 dni w tygodniu i łącznie krócej niż 4 tygodnie w roku, określane są jako okresowe, a trwające dłużej – jako przewlekłe [2, 5]. Symptomom nosowym bardzo często towarzyszą objawy alergicznego zapalenia spojówek: obrzęk, zaczerwienienie spojówek, łzawienie i świąd oczu. Dokumentem porządkującym klasyfikację alergicznego nieżytu nosa oraz wskazującym metody postępowania diagnostycznego i leczniczego jest ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) z dwoma aktualizacjami – w 2010 roku oraz podsumowaniem po 10 latach istnienia, w 2012 roku [2, 6]. ARIA wskazuje na ścisły związek między występowaniem ANN a rozwojem i współwystępowaniem astmy oskrzelowej [8]. Poprzednia klasyfikacja dzieląca ANN na sezonowy i całoroczny, a więc oparta na czasie ekspozycji na alergeny, była niewystarczająca do oceny i planowania postępowania leczniczego u chorych z ANN. Nowa klasyfikacja uwzględnia objawy, jakość życia, czas trwania dolegliwości oraz ciężkość przebiegu choroby (tab. 1). Pacjent może więc cierpieć na ANN z objawami występującymi okresowo lub przewlekłe, a nasilenie symptomów może mieć stopień łagodny lub umiarkowany/ciężki. Okresowy ANN wywołany jest zazwyczaj albo alergenami pyłków roślin pyłących krótko, albo okresową ekspozycją na alergeny pochodzenia zwierzęcego lub pleśnie. Natomiast przyczynami przewlekłego ANN są z reguły aler-

Tab. 1. Podział alergicznego nieżytu nosa wg ARIA 2010.

KRYTERIUM	PODZIAŁ NIEŻYTÓW NOSA WG ARIA	
Czas trwania objawów	Okresowy Objawy: • <4 dni w tygodniu • lub <4 tygodni.	Przewlekły Objawy: • >4 dni w tygodniu • i/lub >4 tygodni.
Nasilenie objawów	Łagodny • brak zaburzeń snu • brak zaburzeń aktywności fizycznej • brak negatywnego wpływu na aktywność życiową (szkoła, praca) • brak objawów upośledzających komfort życia.	Umiarkowany/ ciężki • zaburzenia snu • zaburzenie aktywności fizycznej • negatywny wpływ na aktywność życiową (szkoła, praca) • objawy upośledzające komfort życia.

geny pochodzące ze środowiska domowego: roztocze, pleśnie, alergeny pochodzenia zwierzęcego.

Nasilenie objawów jest ściśle uzależnione od stopnia ekspozycji na alergen sprawczy i jego stężenia w otoczeniu. Dla populacji polskiej określono progowe stężenia pyłków różnych rodzajów roślin, które wywołują objawy alergiczne u osób uczulonych na konkretne alergeny [9]. Wykazano również, że na nasilenie alergicznego nieżytu nosa znaczący wpływ ma nie tylko ekspozycja na alergeny, ale także stopień zanieczyszczenia powietrza [10].

Ze względu na nasilenie objawów ANN dzielimy na: łagodny, umiarkowany i ciężki. W łagodnym ANN objawy są nieznaczne i nie wpływają istotnie na jakość życia oraz codzienne funkcjonowanie pacjenta zwracającego się o pomoc medyczną. Umiarkowany ANN objawia się pogorszeniem jakości życia w stopniu średnim, a choroba ma wpływ na codzienne funkcjonowanie (pracę, naukę, uprawianie sportu, życie społeczne), a także na sen. W takiej sytuacji chory jest zdecydowany podjąć leczenie. W ciężkim ANN objawy istotnie ograniczają codzienne funkcjonowanie, obniżając produktywność w pracy, wyniki w nauce oraz jakość życia. Zaburzają też istotnie sen, a pacjent jest zdecydowany na leczenie, a czasami wręcz zmuszony do niego.

WPŁYW ZANIECZYSZCZENIA POWIĘTRZA NA NASILENIE OBJAWÓW I STOPIEŃ KONTROLI ANN

Jednym z najistotniejszych zagrożeń współczesnego świata jest zanieczyszczenie powietrza substancjami szkodliwymi dla zdrowia człowieka i środowiska. Szacuje się iż około 92% populacji świata zamieszkuje tereny, gdzie normy WHO doty-

czące jakości powietrza nie są przestrzegane [11]. Mimo że w Europie sytuacja dotycząca jakości powietrza ulega stopniowej poprawie, Polska w dalszym ciągu należy do krajów o wysokim stopniu zanieczyszczenia powietrza [12, 13].

W Polsce w ostatnich latach zmianie uległy źródła emisji zanieczyszczeń, zwiększyły się stężenia pochodzące z tzw. niskiej emisji [12], czyli zanieczyszczenia wprowadzane do powietrza z emitorów o wysokości poniżej 40 m. Źródłem tych zanieczyszczeń są gospodarstwa domowe, kotłownie małej mocy oraz budynki użyteczności publicznej. Istotną rolę odgrywa tu również emisja zanieczyszczeń pochodzących z komunikacji i transportu. Emisja cząstek stałych, które stanowią dużą część pyłu zawieszonego (particulate matter; PM) w aglomeracjach miejskich jest zjawiskiem charakterystycznym dla wysokoprężnych silników Diesla. Istotną rolę odrywa również tzw. emisja niezorganizowana, powodowana pożarami, pracami polowymi oraz awariami przemysłowymi. Emisja zanieczyszczeń stanowi podstawę powstawania zjawiska smogu [13].

Największym źródłem zanieczyszczeń jest spalanie paliw, które uwalnia do otoczenia produkty niecałkowitego spalania. Ponad 75% całkowitej emisji pyłu (w tym pyłów drobnych PM₁₀, PM_{2,5}), NO_x i SO₂, około 70% emisji CO oraz 90% emisji CO₂ pochodzi właśnie z tych źródeł. Są one również odpowiedzialne za emisję szczególnie szkodliwych dla zdrowia wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych (WWA), dioksyn, furanów (PCDD/Fs), sadzy oraz metali ciężkich. Pyły drobne adsorbują na swojej powierzchni toksyczne substancje chemiczne: sadzę, benzopiren i inne wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA), polichlorowane dioksyne i furany (PCDD/Fs), polichlorowane bifenyle (PCB) oraz inne związki organiczne azotu, siarki, chloru i tlenu [13].

Najpoważniejszym źródłem zanieczyszczeń wewnątrz mieszkań są produkty spalania paliw wykorzystywanych do ogrzewania pomieszczeń, przygotowywania posiłków, a także dym tytoniowy. Na jakość powietrza wpływają równocześnie: rodzaj wentylacji, stan techniczny oraz wyposażenie mieszkania. Szkodliwe substancje są uwalniane z materiałów budowlanych, tych wykorzystywanych do wyposażania wnętrz, a także stosowanych środków czystości.

Dostępne wyniki badań wskazują na negatywne skutki zdrowotne zanieczyszczenia powietrza zarówno zewnątrz-, jak i wewnątrzdomowego [11, 14]. Mają one istotny wpływ na częstość i przebieg przewlekłych oraz ostrych chorób układu oddechowego, w tym chorób alergicznych.

Dobrze udokumentowany jest wpływ na zdrowie pyłów zawieszonych o średnicy aerodynamicznej $\leq 10 \mu\text{m}$ (PM₁₀),

które mogą dotrzeć do dolnych dróg oddechowych, pyłów drobnych $\leq 2,5 \mu\text{m}$ (PM_{2,5}) podrażniających drogi oddechowe, przenikających do płuc oraz cząstek o średnicy aerodynamicznej $\leq 1,0 \mu\text{m}$ (PM₁) mogących wnikać do pęcherzyków płucnych i docierać do krwioobiegu [13, 15]. Ostatnie doniesienia wskazują, że to cząstki mniejsze – o średnicy do $0,2 \mu\text{m}$ – powodują stres oksydacyjny i reakcje zapalne [16]. Upośledzenie drożności nosa w przebiegu zapalenia błony śluzowej nosa (w tym ANN) pozbawia dolne drogi oddechowe ochrony, jaką stanowiłby prawidłowo funkcjonujący nos (pełniący m.in. funkcję filtracyjną).

Mechanizmy wpływu zanieczyszczeń powietrza na zdrowie podlegają licznym badaniom. Jedną z przyjętych teorii jest ta o reakcji organizmu na wiele bodźców działających jednocześnie (tzw. mechanizm sumowania bodźców) [15].

Zanieczyszczenie powietrza jest jednym z istotnych elementów, które tłumaczą większą częstość występowania ANN u mieszkańców aglomeracji miejskich w porównaniu z mieszkańcami terenów wiejskich [17]. U osób z nadwrażliwością ekspozycja na zanieczyszczenia nasila odpowiedź błony śluzowej nosa na alergenów wziewne. Mogą one indukować lub nasilać stan zapalny w błonie śluzowej dróg oddechowych oraz zwiększać nadreaktywność [18].

Analiza prac badawczych prowadzonych w 12 krajach – badań, które swoim zasięgiem objęły ponad 45 tys. dzieci – wykazała, że długotrwałe narażenie na pyły zawieszone zwiększa ryzyko przewlekłych objawów ze strony układu oddechowego. Stwierdzono statystycznie znamiennej zależność pomiędzy średnim stężeniem cząstek zawieszonych PM₁₀ w powietrzu w pobliżu miejsca zamieszkania dzieci a występowaniem ANN oraz porannego kaszlu i odkrztuszania płwociny [19].

Zanieczyszczenia gazowe, m.in. ozon i dwutlenek azotu mają również istotny wpływ na zdrowie. Zanieczyszczenie powietrza ozonem (O₃) – odnotowywane głównie na obszarach miejskich i będące składową tzw. „letniego smogu” – odpowiada za obniżenie wydolności układu oddechowego, wzrost nadreaktywności drzewa oskrzelowego i wyzwalanie stresu oksydacyjnego [20]. Ekspozycja na wysokie stężenie ozonu wywiera efekt gruntowania (priming effect), który: uwrażliwia błonę śluzową dróg oddechowych na działanie alergenów, wzmacnia efekt zapalny w drogach oddechowych oraz ułatwia penetrację alergenów inhalacyjnych przez błonę śluzową dróg oddechowych, nasilając uwalnianie mediatorów prozapalnych [19]. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, iż ekspozycja na dwutlenek azotu związana jest ze zwiększoną częstością występowania zarówno ANN, jak i astmy oskrzelowej [21]. Analiza prac badawczych w 5

krajach europejskich oraz Rosji, obejmująca ponad 23 tys. dzieci, wykazała statystycznie istotną zależność pomiędzy ekspozycją na NO₂ w powietrzu atmosferycznym a objawami alergii wziewnej [22].

Szczególne znaczenie z punktu widzenia alergologii przypisywane jest cząsteczkom stałym spalin emitowanych przez silniki wysokoprężne (Diesel-exhausted particles; DEP) [23]. Uważa się, że efekt toksyczny DEP jest związany m.in. z cząstkami o średnicy aerodynamicznej mniejszej niż 10 µm (PM₁₀). Ekspozycja na te cząsteczki jest znanym czynnikiem ryzyka rozwoju astmy oskrzelowej i ANN i skutkuje zwiększonym ryzykiem rozwoju alergii wziewnej zarówno u dzieci [24], jak i u dorosłych [25]. Wiadomo, że DEP indukują reakcje zapalne w drogach oddechowych, powodują zaburzenia metabolizmu tlenowego w komórkach, prowadząc do tworzenia wolnych rodników tlenowych i powstawania tzw. stresu oksydacyjnego w komórce. Stres oksydacyjny i reakcje zapalne skutkują uszkodzeniem komórki [18]. Ponadto DEP wywiera efekt adiuwantowy na syntezę IgE u osób z atopią, wpływając tym samym na stan nadwrażliwości na alergen inhalacyjny [20]. Dostępne są wyniki badania wskazujące na rolę DEP w nasilaniu Th2-zależnej odpowiedzi układu immunologicznego, a tym samym promującej reakcje alergiczne [26]. W tym samym mechanizmie reakcje alergiczne mogą być promowane przez składowe dymu papierosowego, który zanieczyszcza powietrze [18]. Co więcej – spaliny silników Diesla mogą adsorbować aeroalergen uwalniane przez pyłki roślin. Zatrzymując je w powietrzu, nasilają odpowiedź IgE-zależną [20]. Wyniki polskiego badania przeprowadzonego przez Porębskiego i wsp. wykazały zależność pomiędzy mieszkaniem w bezpośredniej bliskości arterii komunikacyjnych a wzrostem częstości alergii wziewnej u dzieci [27].

Wśród cząstek zawieszonych w powietrzu znajdują się też ziarna pyłków roślin, spory grzybowe i inne cząstki, które są nośnikiem alergenów. Zanieczyszczenia środowiska mogą zwiększać alergogenność naturalnych alergenów przez interakcje z nimi, wywoływać niespecyficzną nadreaktywność tkanek i narządów. Zwiększenie alergogenności pyłków pochodzących z roślin, a zajmujących stanowiska w bezpośredniej bliskości tras szybkiego ruchu, potwierdzono dla pyłku ambrozji [28] oraz dla pyłku brzozy wzrastającej w atmosferze charakteryzującej się wysokim stężeniem ozonu [29].

Tak więc zanieczyszczenie powietrza może wpływać zarówno na występowanie, jak i nasilenie objawów oraz stopień kontroli ANN przez wpływ na intensywność wytwarzania ziaren pyłku przez uczulające rośliny oraz modyfikowanie ich alergogenności [30].

NIEKONTROLOWANA CHOROBA GÓRNYCH DROG ODDECHOWYCH: ALERGICZNY NIEŻYT NOSA (ANN) I PRZEWLEKŁE ZAPALENIE ZATOK PRZYNOSOWYCH (PZZP)

U niektórych chorych, mimo właściwego leczenia ANN, obserwuje się bądź utrzymywanie, bądź tylko częściowe ustąpienie dolegliwości. Wzorując się na konsensusie GINA (dotyczącym astmy oskrzelowej), powstała koncepcja schematu postępowania z pacjentami z ANN i PZZP. Określa ona stopień choroby, dzieląc ją na kontrolowaną, częściowo kontrolowaną i niekontrolowaną. Jest to ważne w celu zdefiniowania grupy pacjentów trudnych do leczenia, będących diagnostycznym i terapeutycznym wyzwaniem, których terapia stanowi ważny aspekt socjoekonomiczny. Zdefiniowanie czynników wpływających na brak kontroli choroby miałoby przełożenie na poprawę efektywności leczenia tzw. wspólnej choroby dróg oddechowych [31]. W dokumencie EPOS [32] po raz pierwszy zdefiniowano cechy, które świadczą o kontroli PZZP, w tym ANN. Ich opracowanie może stworzyć możliwości dla nowych badań, które wskazałyby mechanizmy odpowiedzialne za brak kontroli choroby. Znalazłoby to przełożenie na postępowanie praktyczne w wybranych grupach pacjentów. Choroba kontrolowana definiowana jest jako stan, w którym pacjent albo nie ma objawów choroby, albo występujące objawy nie są dla niego uciążliwe. W ANN i PZZP objawy choroby są konsekwencją reakcji zapalnych błony śluzowej, tak więc ich kontrola skierowana byłaby na leczenie przeciwzapalne. Badania retrospektywne u pacjentów z ANN wskazały, że prawie 20% chorych nie jest usatysfakcjonowanych z zastosowanej terapii i ocenia swoje dolegliwości w wizualnej skali analogowej (VAS) na poziomie 5 pkt. lub powyżej. Zaproponowano odcięcie na poziomie 5 pkt. dla zdefiniowania niekontrolowanej choroby [1].

Ścisłe przestrzeganie kryteriów ARIA dla chorych z ANN powoduje mniejszą częstość niekontrolowanego ANN (10%) w porównaniu do innego dowolnie zastosowanego leczenia (18%). Stosowanie natomiast skali VAS dla oceny objawów nosowych w ANN okazało się przydatnym narzędziem w ocenie stopnia kontroli tej choroby i miało przełożenie na walidowany kwestionariusz jakości życia chorych [1, 33].

W konsensusach ARIA i EPOS – zgodnie z zaproponowanymi algorytmami postępowania – rekomenduje się ocenę skuteczności leczenia po 2–4 tygodniach dla ANN i po 3 miesiącach dla PZZP. Najnowsze edycje konsensusów [1, 32] proponują kontrolę skuteczności leczenia w ANN po 2 tygodniach.

U pacjentów, u których mimo prawidłowej diagnostyki i leczenia nie osiąga się kontroli choroby, podjęto próbę określenia czynników wpływających na tę sytuację. Czynniki te po-

dzielono na cztery grupy: 1) związane z chorobą, 2) związane z rozpoznaniem, 3) związane z pacjentem, 4) związane z zastosowanym leczeniem. Do pierwszej grupy zaliczono czynniki środowiskowe: stężenie alergenów, ekspozycję na dym tytoniowy, zanieczyszczenie środowiska, czynniki drażniące w miejscu pracy. Na podkreślenie zasługują czynniki hormonalne, które związane są zwykle z bardziej nasiloną alergiczną reakcją zapalną – około 30% kobiet gorzej znosi objawy alergii w czasie ciąży. Genetycznie uwarunkowana odpowiedź na czynniki drażniące może zaburzać równowagę między wydzielaniem białek prozapalnych i przeciwzapalnych, podobnie jak indywidualnie uwarunkowana nadreaktywność błony śluzowej. Mechanizmy neurologiczne u pacjentów z ANN mogą powodować również zwiększone wydzielanie mediatorów, np. substancji P i innych. W pewnej grupie chorych, z ANN i zapaleniem zatok przynosowych steroidooporność podobnie jak u chorych z astmą oskrzelową [34]. Proces zapalny błony śluzowej nosa i zatok przynosowych w przebiegu ANN mogą nasilać liczne czynniki środowiskowe i hormonalne. U podstaw niekontrolowanego PZZP mogą leżeć – dodatkowo – zaburzenia odporności, dysfunkcja nabłonka rzęskowego oraz choroby genetyczne, jak mukowiscydoza.

NIEKONTROLOWANY ALERGICZNY NIEŻYT NOSA U DZIECI I MŁODZIEŻY

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) nie jest chorobą łagodną, ponieważ – jeśli nie jest odpowiednio kontrolowany – może prowadzić do pogorszenia przebiegu innych chorób, takich jak: zapalenie zatok przynosowych, zapalenie ucha środkowego i astma. Choroba przewlekła, taka jak ANN w fazie niekontrolowanej, wpływa na jakość życia (QOL) dzieci w okresie ich wzrastania i rozwoju, ponieważ niekorzystnie oddziałuje na ich codzienne życie. Objawy niekontrolowanego ANN mogą powodować zaburzenia snu, zmęczenie, zaburzenia koncentracji uwagi i ograniczenia w wykonywaniu codziennych czynności [35]. Częstość występowania niekontrolowanego ANN zwiększa się wraz ze wzrostem zachorowań na ANN, więc bardzo ważne jest jego skuteczne leczenie [36].

Choroba przewlekła, jaką niewątpliwie jest niekontrolowany ANN u dzieci i młodzieży, jest często nierozpoznawana i niewłaściwie leczona. ANN ogranicza się nie tylko do objawów fizycznych ze strony nosa i oczu, ale również wywołuje zaburzenia w ogólnym samopoczuciu chorych. Niekontrolowany ANN w istotny sposób pogarsza jakość życia dzieci i młodzieży. Dzieci z niekontrolowanym ANN opuszczają więcej zajęć szkolnych niż ich zdrowi rówieśnicy, wykazują cechy zmęczenia, mają zaburzenia poznawcze, stwierdza się u nich często zaburzenia nastroju (niepokój, depresja, zaburzenia emocjonalne),

co stanowi podstawę do rozpoznania zespołu „poirytowanego dziecka”. U dzieci z niekontrolowanym ANN występują zaburzenia snu, a w przypadku postaci przewlekłych stwierdza się nierzadko zaburzenia funkcjonowania społecznego. Choroba ta, szczególnie gdy jest nierozpoznana i/lub źle leczona, wpływa także niekorzystnie na wyniki nauki.

Słaba jakość snu powoduje senność w ciągu dnia, zmęczenie, ograniczenia poznawcze, a co za tym idzie utrudnienia w nauce. Dzieci z ANN często bywają nieśmiałe, przygnębione, niespokojne, a czasem nawet przestraszone. Poza upośledzeniem funkcjonowania społecznego i fizycznego, niekontrolowany ANN może bowiem znacząco zmieniać jakość życia pacjentów, a także ich wydajność i zdolność uczenia się [37–39]. Intensywność objawów niekoniecznie koreluje ze stopniem upośledzenia jakości życia, a więc wybór skutecznego leczenia wymaga indywidualnego podejścia do każdego pacjenta [39–41].

Większy wpływ na jakość życia ma nasilenie objawów niekontrolowanym ANN niż czas ich trwania, co z kolei wpływa na jakość snu i wyniki w nauce. Związane z niedrożnością nosa i kichaniem ograniczenia fizyczne, psychologiczne i społeczne wywołują irytację – mali pacjenci nie wysypiają się odpowiednio w nocy, więc ich organizm często łatwiej traci siły w ciągu dnia.

W niekontrolowanym ANN nasilają się również objawy „nie-nosowe”, które powodują dyskomfort. Na przykład nadmierne pragnienie, większe trudności z koncentracją (szczególnie w szkole), a także częste bóle głowy, które – skutkując ograniczeniami w codziennym życiu – powodują frustrację i rozdrażnienie.

Zaburzenia snu mogą zaburzać jakość życia. Powodują zmęczenie, drażliwość, defekty pamięci i senność w ciągu dnia [37]. Fragmentaryczny sen, oprócz zwiększonej senności w ciągu dnia, pogarsza wydajność poznawczą. Zaburzenia snu mają również znaczący wpływ na zdrowie psychiczne i mogą powodować choroby psychiczne, depresję i lęki [42].

Zaburzenia oddechowe związane z nieprawidłowym, przerywanym snem w przebiegu niekontrolowanym ANN w okresie dojrzwania, wiążą się z większą częstością występowania utrudnień w uczeniu się i zachowaniu uwagi [43, 44]. Właściwe leczenie niekontrolowanego ANN może mieć korzystny wpływ na poprawę jakości snu, a tym samym zmniejszenie wszelkich ograniczeń wtórnych do zaburzeń snu [45, 46].

U dzieci z niekontrolowanym ANN cechy funkcjonalne – tj. pamięć i nauka – mogą być zaburzone, co istotnie wpływa na intelektualne wyniki. Jeśli objawy nie są odpowiednio kontrolowane, mogą powodować problemy z nauką przez zaburzenie jakości i ilości snu w nocy, co skutkuje zmęczeniem w ciągu dnia [47].

Dzieci z niekontrolowanym ANN mogą odczuwać całkowitą izolację, nawet w swoich rodzinach, ponieważ obecność alergenów często utrudnia im udział w codziennych zajęciach, wyjazdach weekendowych i wakacyjnych, a także uniemożliwia zabawę ze zwierzętami [48]. W szkole mogą przejawiać zaburzenia emocjonalne spowodowane kłopotami z nauką lub ograniczoną aktywnością, wynikającą z konieczności unikania kontaktu z alergenami. W rezultacie dzieci z niekontrolowanym ANN nie są w stanie osiągnąć pełnej i nieograniczonej integracji z rówieśnikami, co przyczynia się do powstania zakłóceń emocjonalnych. Skarżą się na bóle głowy, zmęczenie, są mało wydajne i niezdolne do koncentracji w szkole. Zapalenie spojówek, zwykle związane z niekontrolowanym ANN, może pogarszać u nich ostrość wzroku, a zatem zaburzać wykonywanie czynności wymagających dobrego widzenia.

W przypadku małych dzieci z niekontrolowanym ANN ich nieobecność w szkole może wpływać również na wydajność pracy rodziców (poprzez konieczność brania przez nich dni wolnych) [39].

ZASADY POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO W ANN

Podstawowe zasady leczenia alergicznego nieżytu nosa wg ARIA [1, 2, 6, 7] i PoSLeNN [5] obejmują:

- unikanie alergenu (zawsze, gdy jest to możliwe)
- edukację chorego i jego rodziny (zawsze)
- swoistą immunoterapię alergenową (prowadzoną przez specjalistę)
- farmakoterapię, która ma być bezpieczna, skuteczna i łatwa w zastosowaniu.

Celem terapii jest zarówno usunięcie objawów miejscowych, zablokowanie zapalnej reakcji alergicznej, jak i kompleksowe leczenie z włączeniem elementów profilaktyki farmakologicznej oraz zmniejszenia ekspozycji na alergeny.

Leczenie ANN powinno rozpoczynać się od próby eliminacji alergenu z otoczenia chorego lub przynajmniej prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na alergen wywołujący objawy chorobowe.

W leczeniu ostrych objawów ANN (kichanie, wodnisty katar, świąd nosa i oczu) lekami pierwszego rzutu z uwagi na szybkość działania są doustne i donosowe leki przeciwhistaminowe. W przypadku współistniejącego upośledzenia drożności nosa niezbędne jest krótkotrwałe zastosowanie leków alfa-mimetycznych (miejscowo lub ogólnie) oraz donosowych glikokortykosteroidów.

WYBÓR LEKU PRZECIWHISTAMINOWEGO W STRATEGII LECZENIA NIEKONTROLOWANEGO ANN

W grupie leków przeciwhistaminowych, z praktycznego punktu widzenia, największe znaczenie mają interakcje farmakokinetyczne, które zachodzą na etapie metabolizmu i dokonują się przy udziale izoenzymów cytochromu P450. Stąd bardzo istotne, aby przy wyborze leku z tej grupy, uwzględniać kryterium braku metabolizmu za pośrednictwem cytochromu P450. Ważność tego kryterium zostało docenione przez gremia, które formułują zalecenia dotyczące terapii pacjentów zarówno z ANN (ARIA 2010), jak i pokrzywką (EAACI 2013). Brak metabolizmu poprzez cytochrom P450 jest wymieniany jako ważny przy wyborze leku.

Cytochrom P450 wykazuje aktywność monooksygenazy. Występuje powszechnie w niemal wszystkich tkankach, największą aktywność wykazując jednak w wątrobie i rdzeniu nadnerczy. Cytochrom P450 to ważny element w metabolizmie leków, zwłaszcza o charakterze hydrofobowym. Produkty metabolizmu zwykle są bardziej hydrofilowe od substratów, co sprzyja ich dalszemu metabolizowaniu i wydalaniu. Większość form cytochromu P450 wykazuje niską specyficzność do substratu, katalizując przemianę wielu różnych substancji. Warto pamiętać, że biotransformacja leków zachodzi głównie w mikrosomach wątroby, które posiadają aktywne układy enzymatyczne, wykazujące zdolność metabolizowania tak związków endogennych (np. cholesterol, hormony steroidowe, kwasy tłuszczowe), jak i egzogennych (np. leki).

W mniejszym stopniu reakcje biotransformacji z udziałem enzymów przebiegają również w błonie śluzowej przewodu pokarmowego, jamie nosowej oraz płucach, jednak obecnie nie do końca znana jest rola metabolizmu leków w tych obszarach.

W przypadku leków podawanych doustnie biotransformacja jest procesem złożonym, ponieważ leki wchłonięte z przewodu pokarmowego dostają się do krwioobiegu niemal wyłącznie przez układ krążenia wrotnego. W praktyce klinicznej, z uwagi na ilość metabolizowanych leków, największe znaczenie praktyczne ze względu na ryzyko interakcji mają CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19

Należy również wziąć pod uwagę, że jest grupa czynników indywidualnych, specyficznych dla poszczególnych pacjentów, które mogą wpływać na procesy biotransformacji leków, w tym szybkość tych procesów.

W praktyce klinicznej największe znaczenie mają następujące czynniki:

- genetyczne – warunkują zdolność organizmu do szybkiego lub wolnego metabolizowania określonych leków;
- płeć – u mężczyzn leki metabolizowane są o wiele szybciej niż u kobiet, prawdopodobnie w wyniku pobudzającego działania testosteronu na aktywność enzymów znajdujących się w błonach retikulum endoplazmatycznego komórek wątroby;
- wiek – stwierdzono mniejszą aktywność enzymów mikrosomalnych u noworodków i osób w starszym wieku;
- stany patologiczne narządów odpowiedzialnych za metabolizm leków, m. in. wątroby i nerek – prowadzi ona do upośledzenia biotransformacji leków i przedłużenia ich czasu działania, w takiej sytuacji możliwa jest także kumulacja leków;
- droga podania – nasilenie metabolizmu wątrobowego niektórych leków po podaniu doustnym (tzw. efekt pierwszego przejścia);
- ciąża – może indukować enzymy CYP, czego przykładem jest potencjalna indukcja CYP2D6 obserwowana poprzez zwiększoną biotransformację leków metabolizowanych przez ten izoenzym;
- procesy zapalne – czynniki ostrej odpowiedzi na stan zapalny hamują aktywność CYP u człowieka, co może prowadzić do nieprawidłowo wysokich stężeń w osoczu i wzrostu toksyczności leków metabolizowanych przez izoenzymy cytochromu P450;
- stan odżywienia – zarówno niedożywienie, jak i otyłość wpływają na aktywność CYP;
- palenie papierosów – powoduje indukcję enzymów CYP, zwłaszcza izoenzymu CYP 1A2

Przy wyborze leku przeciwhistaminowego warto kierować się potencjalnym ryzykiem występowania niekorzystnych interakcji pomiędzy antyhistaminikami a innymi lekami, które równocześnie przyjmuje pacjent. To ryzyko niewątpliwie rośnie, gdy stosowany lek przeciwhistaminowy jest metabolizowany z udziałem cytochromu P450. Aby zapobiec interakcjom lekowym i ich klinicznym konsekwencjom, a jednocześnie konieczności modyfikowania leczenia, należy wybierać leki, które nie są metabolizowane z udziałem CYP 450. I to także podkreślają przytaczane wcześniej zalecenia.

Można wręcz zaryzykować stwierdzenie, że ryzyko interakcji w politerapii jest najistotniejszym kryterium wyboru leku przeciwhistaminowego.

Choroby alergiczne i astma oskrzelowa są wśród chorób o charakterze przewlekłym tą grupą, która szczególnie zwiększa ryzyko polipragmazji (sytuacja, w której chory przyjmuje

więcej niż kilka leków jednocześnie). W dostępnych badaniach farmakoepidemiologicznych wykazano, że ryzyko nadmiernej politerapii wzrasta 4,5-krotnie u osób z chorobami alergicznymi. Zagrożenie znaczną politerapią jest szczególnie duże przy leczeniu chorób układu krążenia, leczeniu przeciwbólowym oraz w przypadku terapii chorób alergicznych.

Na zwiększenie zagrożenia politerapią znacząco wpływa model wielospecjalistycznego leczenia. Im więcej lekarzy uczestniczy w terapii, tym większe jest ryzyko polipragmazji, która najczęściej kojarzy się z brakiem koordynacji zalecanych preparatów, a szczególnie brakiem koordynacji farmakoterapii w ramach opieki lekarza rodzinnego lub w ramach sprawowanej opieki farmaceutycznej. Zjawisko polipragmazji nasila także kaskada przepisywania leków, zjawisko opisywane w piśmiennictwie już od końca lat 90. XX wieku. Kaskada przepisywania pojawia się w sytuacji, gdy objaw niepożądany wynikający z zastosowanego leczenia jest traktowany jako oznaka nowego schorzenia i powoduje wprowadzenie kolejnego preparatu farmakologicznego. Nierzadko dzieje się tak w przypadku działań niepożądanych indukowanych przez leki przeciwhistaminowe. W wielu wypadkach obserwuje się też niedostatek wiedzy fachowych pracowników służby zdrowia na temat interakcji leków. Warto zatem przyjrzeć się różnicom w indukowaniu interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami u pacjentów, którzy równocześnie przyjmują leki przeciwhistaminowe. Warto pamiętać, że najmniejsze ryzyko wystąpienia interakcji pomiędzy lekami stosowanymi w politerapii związane jest ze stosowaniem bilastyny i feksofenadyny.

W farmakoterapii ANN jednym z najważniejszych problemów klinicznych jest prawidłowy wybór leku przeciwhistaminowego. Zarówno strategia, jak i stosunkowo długi czas podawania leków przeciwhistaminowych sprawiają, że zastosowany preparat powinien charakteryzować się wysoką skutecznością i bezpieczeństwem. Wynika to między innymi z faktu, że standardowa dawka leku przeciwhistaminowego nie zawsze wykazuje optymalną skuteczność terapeutyczną, co powoduje, że lekarz, a w przypadku leków dostępnych bez recepty sam pacjent, dokonują eskalacji dawki. Zażywanie leków, które oprócz działania na receptor H1 oddziałują również na receptory układu cholinergicznego czy adrenergicznego, może skutkować wystąpieniem objawów niepożądanych [49]. O ile w przypadku pokrzywki dysponujemy danymi, co więcej – standardami, które umożliwiają zastosowanie 4-krotnie większej dawki leku, to – jak już wspomniano – nie ma takich danych w przypadku leczenia ANN. W związku z powyższym, u chorych z niekontrolowanym ANN, u których możemy rozważać potrzebę zwiększenia dawki leku, należy wybierać preparaty charakteryzujące się wysokim bezpieczeństwem. Warto także pamiętać, że ANN niejednokrotnie współistnieje z innymi cho-

robami, co nakazuje uwzględnienie interakcji pomiędzy lekami przeciwhistaminowymi a innymi równocześnie stosowanymi preparatami. Lek przeciwhistaminowy, który stosowany jest w leczeniu ANN powinien cechować się:

- wysoką wybiórczością wobec receptora H1,
- brakiem penetracji bariery krew–mózg, a zatem nieobecnością działania sedatywnego, które jest zależne od dawki i stanowi jedną z najczęstszych przyczyn zaniechania leczenia, a także konieczności zamiany na inny lek przeciwhistaminowy,
- brakiem działania antycholinergicznego, co może zarówno potęgować sedację, jak i pogarszać funkcjonowanie pacjenta,
- brakiem lub niewielkim ryzykiem występowania interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami,
- optymalnym profilem farmakokinetycznym [49–51].

Jednym z leków, który spełnia wszystkie opisane cechy jest feksofenadyna. Jest ona pochodną butyrofenonu o silnym działaniu przeciwhistaminowym, charakteryzuje się wysokim powinowactwem do receptora H1 przy niskiej stałej dysocjacji, co w praktyce oznacza wysoką aktywność przeciwhistaminową. Jest farmakologicznie czynnym metabolitem terfenadyny, swoistym, wybiórczym i silnym antagonistą obwodowego receptora histaminowego H1. Feksofenadyna charakteryzuje się optymalnym profilem farmakokinetycznym w porównaniu do innych dostępnych na rynku leków przeciwhistaminowych. Przeciwhistaminowe działanie feksofenadyny rozpoczyna się godzinę po podaniu, osiąga maksimum po 6 godzinach i utrzymuje się do 24 godzin, co powoduje, że lek jest wygodny w dawkowaniu, a jego długi okres półtrwania gwarantuje stabilne działanie przeciwhistaminowe, tak istotne u pacjentów leczonych z powodu ANN. Feksofenadyna w niewielkim stopniu przenika przez barierę krew–mózg i nie wykazuje ani działania sedatywnego, ani istotnego klinicznie działania antycholinergicznego, z czym wiąże się bardzo dobra tolerancja stosowanego leczenia [52–54]. W odróżnieniu od terfenadyny feksofenadyna nie hamuje kanału potasowego o opóźnionym napływie, odgrywającego ważną rolę w repolaryzacji komórek serca. Dzięki temu feksofenadyna nie wywiera działań kardi toksycznych i nie powoduje zaburzeń rytmu serca, które występują niekiedy po zastosowaniu terfenadyny (z tego powodu została ona wycofana z rynku farmaceutycznego). Feksofenadyna zwiększa opór elektryczny komórek, co wiąże się ze zmniejszeniem przepuszczalności błony komórkowej i jest ważnym działaniem pleiotropowym u pacjentów z ANN. Zmniejsza także, wywołane przez eozynofile, uwalnianie z komórek nabłonkowych błony śluzowej nosa czynników prozapalnych, takich jak: IL-8, GM-CSF i sICAM-1. Znamienne zmniejsza chemotaksję eozynofików oraz ich przyleganie do śródbłonna. Ma również wpływ

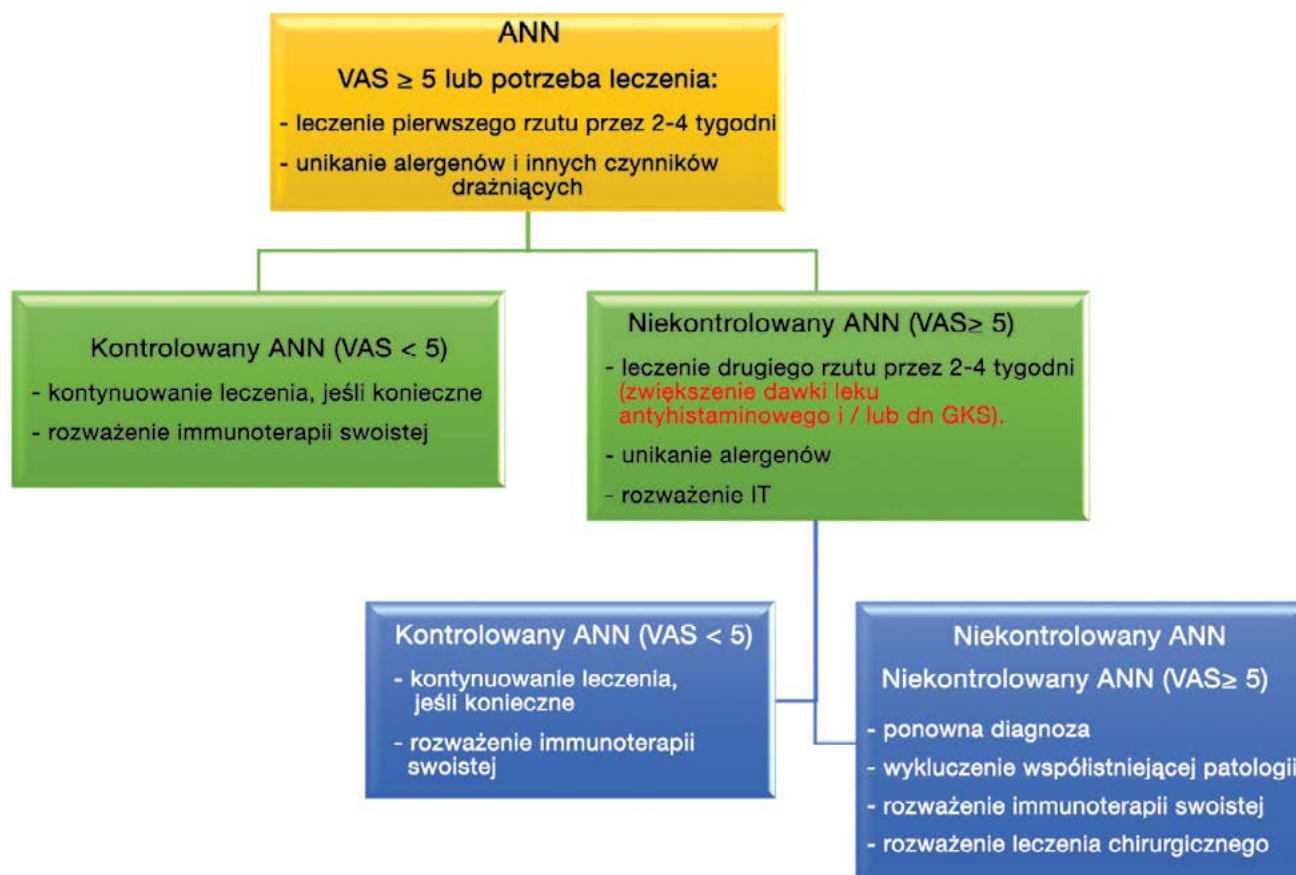
na procesy zapalne w ANN [51, 53–55]. Szybko się wchłania z przewodu pokarmowego (t_{max} wynosi 1–3 godz.).

Farmakokinetyka feksofenadyny ma charakter liniowy, co w praktyce oznacza, że konieczność zwiększenia dawki leku u pacjenta z ANN gwarantuje wprost proporcjonalny przyrost efektu w zależności od stosowanej dawki. W 60–70% wiąże się z białkami osocza [51]. W trakcie długotrwałego stosowania $t_{1/2}$ wynosi 11–15 godz. Metabolizmowi ulega w niewielkim stopniu. Wydalanie następuje głównie z żółcią, a do 10% usuwane jest w postaci niezmienionej z moczem, co także jest istotnym elementem wyboru leku u pacjentów ze schorzeniami współistniejącymi, w tym u chorych z zaburzeniem funkcji nerek [51].

Przy wyborze leku przeciwhistaminowego warto kierować się potencjalnym ryzykiem występowania niekorzystnych interakcji pomiędzy lekami antyhistaminowymi a innymi lekami przyjmowanymi równocześnie przez pacjenta. To ryzyko niewątpliwie rośnie, gdy stosowany lek przeciwhistaminowy jest metabolizowany z udziałem cytochromu P450. Aby zapobiec interakcjom lekowym, ich klinicznym konsekwencjom oraz konieczności modyfikowania leczenia, należy wybierać produkty czy preparaty, które nie są metabolizowane z udziałem CYP 450. Feksofenadyna charakteryzuje się niewielkim ryzykiem występowania interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami [52, 53]. Można wręcz zaryzykować stwierdzenie, że ryzyko interakcji w politerapii jest najistotniejszym kryterium wyboru leku przeciwhistaminowego.

Choroby alergiczne i astma oskrzelowa są wśród chorób o charakterze przewlekłym tą grupą, która szczególnie zwiększa ryzyko polipragmazji [51–53]. W dostępnych badaniach farmakoepidemiologicznych wykazano, że ryzyko nadmiernej politerapii u osób z chorobami alergicznymi wzrasta 4,5-krotnie [51, 53]. Na zwiększenie zagrożenia politerapią znacząco wpływa model wielospecjalistycznego leczenia. Warto pamiętać, że w grupie leków przeciwhistaminowych mamy do czynienia ze zróżnicowanym ryzykiem wystąpienia interakcji, co jest związane z charakterystyką poszczególnych leków przeciwhistaminowych [51].

Z wielu metaanaliz wynika, że feksofenadyna jest pozbawiona działania sedacyjnego, co najprawdopodobniej wynika z faktu powinowactwa do glikoproteiny P, która jest swoistym kontrolerem przechodzenia ksenobiotyków przez barierę krew–mózg [49, 51]. Feksofenadyna charakteryzuje się wysokim bezpieczeństwem kardiologicznym i nawet w dawce dobowej 240 mg nie wpływa na długość QTc. Jest to jedna z jej cech, która pozwala na zwiększanie dawki, w sytuacji gdy przy standardowym stosowaniu nie zauważamy zadowalającego efektu objawowego [49, 51, 55]. W praktyce warto pamiętać, że feksofenadyny nie należy



Rys. 1. Algorytm postępowania u chorych z niekontrolowanym alergicznym nieżytem nosa (ANN) na podstawie konsensusu ARIA w modyfikacji własnej wraz z propozycją zwiększenia dawki leku przeciwhistaminowego.

przyjmować z silnymi inhibitorami CYP3A4 np. klarytromycyną oraz z lekami zubożającymi, które mogą zmniejszać wchłanianie leku z przewodu pokarmowego [51, 53].

Opublikowany w 2017 roku konsensus panelu ekspertów krajów azjatyckich, pracujących w oparciu o wytyczne ARIA i EAACI dotyczący leczenia ANN, proponuje zasady indywidualnego doboru optymalnego leku przeciwhistaminowego II generacji w leczeniu ANN i pokrzywki w zależności od potrzeb oraz preferencji chorego. Najistotniejszymi czynnikami, które powinny być brane pod uwagę przy wyborze optymalnego leku przeciwhistaminowego są: korzystny stosunek skuteczności preparatu do jego bezpieczeństwa, brak działań niepożądanych ze strony układów krążenia i nerwowego, a także brak interakcji z innymi lekami. W odniesieniu do powyższych czynników spośród leków przeciwhistaminowych II generacji, bilastyna i feksofenadyna uznane zostały za preparaty pierwszego wyboru w leczeniu zarówno ANN, jak i pokrzywki. Przy indywidualnym doborze leku do potrzeb chorego ze współistniejącą

niewydolnością nerek i/lub wątroby, preparaty te są optymalne [56]. Feksofenadyna jest również preferowanym lekiem antyhistaminowym zgodnie z wytycznymi ARIA i EAACI/GA-LLEN/WAO [6, 57].

Feksofenadyna dostępna jest w Polsce w dwóch dawkach: tabletek po 120 mg (w leczeniu objawowym sezonowego ANN) oraz tabletek po 180 mg (w leczeniu objawowym przewlekłej idiopatycznej pokrzywki).

PODSUMOWANIE

Obecnie stosowane leczenie w ANN u większości pacjentów jest skuteczne. Jego głównym celem jest zarówno krótko-, jak i długoterminowa kontrola objawów. W ANN do kontroli objawów nosowych bardzo przydatnym narzędziem jest skala VAS, natomiast zastosowanie kryteriów choroby zaproponowanych w konsensusie ARIA skutecznie umożliwia kontrolę choroby.

W przypadku pacjentów, którzy nie poddają się zastosowanemu leczeniu, należy zastanowić się nad czynnikami, które mogą mieć wpływ na zaostrzenie związane z samą chorobą: narażeniem na czynniki środowiskowe, reakcją na zastosowane leczenie oraz stosowaniem się pacjenta do zaleceń lekarskich. W łagodzeniu objawów niekontrolowanego sezonowego ANN okresowe zwiększenie dawki leku antyhistaminowego wydaje się uzasadnione. Uzyskanie kontroli objawów ANN z za-

stosowaniem zwiększonej dawki leku przeciwhistaminowego może być wynikiem decyzji samego pacjenta w przebiegu samoleczenia, może też wynikać z decyzji lekarza, włączającego w tej sytuacji leki przeciwhistaminowe nowej generacji, które nie wywołują sedacji, umożliwiając aktywne życie rodzinne i zawodowe. Warto w takim przypadku korzystać z tych produktów, które obok dawki standardowej dostępne są również w dawce wyższej.

PIŚMIENNICTWO

1. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A.: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008; 63 (86): 8–160.
2. Bousquet J., Schünemann H.J., Samolinski B. et al.: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 130 (5): 1049–1062.
3. Samoliński B., Raciborski R., Lipiec A. et al.: Epidemiologia chorób alergicznych w Polsce ECAP. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology*. 2014; 1 (1): 10–18.
4. Rochat M.K., Illi S., Ege M.J., Lau S., Keil T., Wahn U., von Mutius E.: Multicentre Allergy Study (MAS) group. Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (6): 1170–1175.
5. Samoliński B., Arcimowicz M. (red.): Polskie Standardy Leczenia Nieżytów Nosa (PoSLeNN). *Alergologia Polska*. 2013; 1: 1–167.
6. Brożek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E. et al.: Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (3): 466–476.
7. Brożek J.L., Bousquet J., Agache I. et al.: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140 (4): 950–958. Doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
8. Hellings P.W., Fokkens W.J., Akdis C. et al.: Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? *Allergy*. 2013; 68 (1): 1–7.
9. Rapięko P., Stankiewicz W., Szczygalski K., Jurkiewicz D.: Threshold pollen count necessary to evoke allergic symptoms. *Otolaryngol. Pol.* 2007; 61 (4): 591–594.
10. Jurkiewicz D., Ligęziński A., Zawisza E., Lipiec A., Rapięko P., Zieliński B., Samoliński B.: The influence of air pollution on the threshold exposure concentration allergenic pollen grains. *Otolaryngol. Pol.* 1997; 51 (22): 544–546.
11. Ambient (outdoor) air quality and health. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs313/en/>; dostęp 2017–03–07.
12. Złotkowska R.: Wpływ zanieczyszczeń powietrza na zdrowie. Materiały pokonferencyjne. Katowice 2017: 11.
13. Kubica K.: Zanieczyszczenia powietrza, ich główne źródła. Sytuacja Polski na tle Europy. Materiały pokonferencyjne: Wpływ zanieczyszczeń powietrza na zdrowie. Katowice 2017: 5–7.
14. Household air pollution and health. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs292/en/>; dostęp 2017–03–07.
15. Skotak K.: Oddziaływanie pyłu zawieszonego na środowisko. Wpływ na zdrowie ludzi. W: Pyły drobne w atmosferze. Red. Juda-Rezler K., Toczko B.: Biblioteka Monitoringu Środowiska. Warszawa 2016: 75–83.
16. Posniak M., Jankowska E., Szewczyńska M.: Szkodliwość spalin dla zdrowia człowieka. W: Zagrożenia spalinami silników Diesla. Państwowy Instytut Badawczy. Warszawa 2010: 8–9.
17. Samoliński B., Sybilski A.J., Raciborski F. et al.: Prevalence of rhinitis in Polish population according to the ECAP (Epidemiology of Allergic Disorders in Poland) study. *Otolaryngol. Pol.* 2009; 63 (4): 324–330.
18. D'Amato G., D'Amato M.: Respiratory allergy (rhinitis and asthma), aeroallergens and other trigger factors (climate change and air pollution). *Momento Medico*. Salerno 2016: 59–69.
19. Hoek G., Pattenden S., Willers S. et al.: PM 10, and children's respiratory symptoms and lung function in the PATY study. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (3): 538–547.
20. D'Amato G.: Effects of climatic changes and urban air pollution on the rising trends of respiratory allergy and asthma. *Multidiscip. Respir. Med.* 2011; 6 (1): 28–37.
21. De Marco R., Poli A., Ferrari M. et al.: The impact of climate and traffic-related NO₂ on the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy. *Clin. Exp. Allergy*. 2002; 32 (10): 1405–1012.
22. Pattenden S., Hoek G., Braun-Fahrlander C. et al.: NO₂ and children's respiratory symptoms in the PATY study. *Occup. Environ. Med.* 2006; 63 (12): 828–835.
23. Riedl M., Diaz-Sanchez D.: Biology of diesel exhaust effects on respiratory function. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 221–228.
24. Bowatte G., Lodge C., Lowe A.J. et al.: The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy*. 2015; 70: 245–256.
25. Bowatte G., Lodge C.J., Knibbs L.D.: Traffic-related air pollution exposure is associated with allergic sensitization, asthma, and poor lung function in middle age. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 139 (1): 122–129.
26. Nell A.E., Diaz-Sanchez D., Ng D. et al.: Enhancement of allergic inflammation by the interaction between diesel exhaust particles and the immune system.

- J. Allergy Clin. Immunol. 1998; 102 (41): 539–554.
27. Porebski G., Woźniak M., Czarnobilska E.: Residential proximity to major roadways is associated with increased prevalence of allergic respiratory symptoms in children. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2014; 21 (4): 760–766.
 28. Ghiani A., Aina R., Asero R. et al.: Ragweed pollen collected along high-traffic roads shows a higher allergenicity than pollen sampled in vegetated areas. *Allergy*. 2012; 67 (7): 887–894.
 29. Beck I., Jochner S., Gilles S. et al.: High environmental ozone levels lead to enhanced allergenicity of birch pollen. *PLoS One*. 2013; 8 (11): e80147.
 30. Obersteiner A., Gilles S., Frank U.: Pollen-Associated Microbiome Correlates with Pollution Parameters and the Allergenicity of Pollen. *PLoS One*. 2016; 24; 11 (2): 149545.
 31. Hansen J.W., Thomsen S.F., Nolte H., Backer V.: Rhinitis: a complication to asthma. *Allergy*. 2010; 65 (7): 883–888.
 32. Fokkens W., Lund V., Mullol J. et al.: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinol. Suppl.* 2012; (23): 1–298.
 33. Hellings P.W., Muraro A., Fokkens W., Mullol J., Bachert C., Canonica G.W., Price D., Papadopoulos N., Scadding G., Rasp G., Demoly P., Murray R., Bousquet J.: A common language to assess allergic rhinitis control: results from a survey conducted during EAACI 2013 Congress. *Clin. Transl. Allergy*. 2015; 27 (5): 36.
 34. Takeda K., Takeno S., Hirakawa K., Ishino T.: Expression and distribution of glucocorticoid receptor isoforms in eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx*. 2010; 37 (6): 700–707.
 35. Kakumanu S., Glass C., Craig T.: Poor sleep and daytime somnolence in allergic rhinitis: significance of nasal congestion. *Am. J. Respir. Med.* 2002; 1: 195–200.
 36. Jee H.M., Kim K.W., Kim C.S., Sohn M.H., Shin D.C., Kim K.E.: Prevalence of asthma, rhinitis and eczema in Korean children using the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Questionnaires. *Pediatr. Allergy Respir. Dis.* 2009; 19: 165–172.
 37. Ibiapina Cda C., Sarinho E.S., Camargos P.A., Andrade C.R., Cruz Filho A.A.: Allergic rhinitis: epidemiological aspects, diagnosis and treatment. *J. Bras. Pneumol.* 2008; 34 (4): 230–240.
 38. Tanner L.A., Reilly M., Meltzer E.O., Bradford J.E., Mason J.: Effect of fexofenadine HCl on quality of life and work, classroom and daily activity impairment in patients with seasonal allergic rhinitis. *Am. J. Manag. Care*. 1999; 5 (4): 235–247.
 39. Schoenwetter W.F., Dupclay L. Jr., Appajosyula S., Botteman M.F., Pashos C.L.: Economic impact and quality-of-life burden of allergic rhinitis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20 (3): 305–317.
 40. Scadding G.K., Richards D.H., Price M.J.: Patient and physician perspectives on the impact and management of perennial and seasonal allergic rhinitis. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 2000; 25 (6): 551–557.
 41. Valovirta E., Myrseth S.E., Palkonen S.: The voice of the patients: allergic rhinitis is not a trivial disease. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 8 (1): 1–9.
 42. Chang P.P., Ford D.E., Mead L.A., Cooper-Patrick L., Klag M.J.: Insomnia in young men and subsequent depression. The Johns Hopkins Precursors Study. *Am. J. Epidemiol.* 1997; 146 (2): 105–114.
 43. Owens J., Opiari L., Nobile C., Spirito A.: Sleep and daytime behavior in children with obstructive sleep apnea and behavioral sleep disorders. *Pediatrics*. 1998; 102 (5): 1178–1184.
 44. Gozal D.: Sleep-disordered breathing and school performance in children. *Pediatrics*. 1998; 102 (3 Pt 1): 616–620.
 45. Hughes K., Glass C., Ripchinski M., Gurevich F., Weaver T.E., Lehman E. et al.: Efficacy of the topical nasal steroid budesonide on improving sleep and daytime somnolence in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy*. 2003; 58 (5): 380–385.
 46. Mansfield L.E., Diaz G., Posey C.R., Flores-Neder J.: Sleep disordered breathing and daytime quality of life in children with allergic rhinitis during treatment with intranasal budesonide. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2004; 92 (2): 240–244.
 47. Nathan R.A.: The burden of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2007; 28 (1): 3–9.
 48. Meltzer E.O.: Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108 (1): 45–53.
 49. Stahl S.M.: *Prescriber's Guide Essential Psychopharmacology*. Cambridge University Press, Cambridge, 2017.
 50. Hansten P.D., Horn J.R.: *Top 100 Drug Interactions 2017*. H&H Publications, Freeland 2017.
 51. Hochadel M.A.: *Mosby's Drug Reference for Health Professions*. Elsevier, St Louis 2016.
 52. Kostka-Trąbka E., Woron J.: *Interakcje leków w praktyce klinicznej*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2011.
 53. Preston C.L.: *Stockley's Drug Interactions 2015*. Pharmaceutical Press, London, 2014.
 54. Paśko P., Rodacki T., Rodacka-Domagala T. et al.: Second generation H1-antihistamines interactions with food and alcohol. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2017; 93, 27–39.
 55. Mahatme M.S., Dakhala G.N., Tadke K. et al.: Comparisons of efficacy, safety and cost-effectiveness of montelukast-cetirizine and montelukast-fexofenadine in patients of allergic rhinitis. *Indian. J. of Pharmacology*. 2016.
 56. Recto M.T., Gabriel M.T., Kulthanan K. et al.: Selecting optimal second-generation antihistamines for allergic rhinitis and urticarial in Asia. *Clin. Mol. Allergy*. 2017; 15: 19. Doi: 10.1186/s12948-017-0074-3.
 57. Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al.: The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014; 69: 868–887.

Word count: 4930 Tables: 1 Figures: 1 References: 57

Access the article online: DOI: 10.5604/01.3001.0011.8057 Table of content: <https://otolaryngologypl.com/issue/11198>

Corresponding author: dr Piotr Rapiejko; Department of Otolaryngology with Division of Cranio-Maxillo-Facial Surgery in Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland; E-mail: piotr@rapiejko.pl

Copyright © 2018 Polish Society of Otorhinolaryngologists Head and Neck Surgeons. Published by Index Copernicus Sp. z o.o. All rights reserved.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Cite this article as: Rapiejko P., Jurkiewicz D., Pietruszewska W., Zielnik-Jurkiewicz B., Woron J., Lipiec A.; Treatment strategy of allergic rhinitis in the face of modern world threats; Otolaryngol Pol 2018; 72 (2): 1-12
